

中国燃煤污染型地方性砷中毒研究现状与展望

地方性砷中毒是一种地球化学性疾病,在全球许多国家流行,中国大陆现已发现新疆、内蒙、贵州等10个省(区)有地方性砷中毒病区,其中贵州为燃煤污染型,其余为饮水型砷中毒。贵州省燃煤污染型地方性砷中毒(简称燃煤型砷中毒)为60年代发现,因皮肤损害改变而被当地居民称为“癞子病”。1976年查出病人877例,并证实由室内敞灶燃用高砷煤导致食物和空气污染所致。目前病人已超过3000例,受威胁人口20万人。病区主要分布在兴仁、兴义、安龙和织金等市、县的9个乡镇,兴仁病区为病例最多最集中的地区,尽管政府采用封窑、改灶和治疗病人等综合防治措施取得一定成效,但新发病人逐年增加,肝硬化腹水及皮肤癌是其主要死因,至今因砷中毒死亡人数已达200余人。燃煤型砷中毒突出问题是停止接触后病情持续发展,具有高发的远期致癌效应,作用机理不明且无特效药。中国贵州省砷暴露至今超过20年,已进入癌症高发期,如何对砷中毒病人进行合理治疗,阻断远期效应的发生是一项紧迫而艰巨的任务。

一、中国燃煤污染型地方性砷中毒研究现状

中国贵州省预防医学专业人员于70年代始就关注燃煤型砷中毒的研究,早期多为环境污染的监测及流行病学调查^[1],1997年以贵阳医学院为主的联合课题组在中国国家自然科学基金、教育部、卫生部及贵州省基金资助下,采用环境和临床流行病学、生化免疫学及分子毒理学等方法,对兴仁病区环境砷暴露情况及流行因素、燃煤砷污染致人体多脏器损害特征及其分子机理进行了较系统的研究,并初步探讨其防治对策。

1. 环境砷暴露情况及流行因素

环境流行病学调查结果显示,病区砷污染严重,室内空气和食物含砷量超过国家标准数倍至数十倍。人体可同时通过消化道、呼吸道和皮肤摄入砷。流行因素危险度分析发现砷中毒的发生不仅与煤含砷量有关,尚与燃用高砷煤年限、居室通风情况、体内砷负荷、高砷煤烘烤粮食、年龄、吸烟、饮酒、营养状况和文化程度等多种外在影响因素密切相关^[2]。

2. 燃煤砷污染对人体多脏器损害及其机理

临床流行病学调研发现:患者除了明显的皮肤色素异常及角化过度等典型病变外,尚有消化系统、神经系统、呼吸系统、心血管系统等多脏器损害;皮肤病理组织形态学改变与皮肤病变的演变过程一致,肝脏的病理组织学检查结果与病情发展一致,显示渐进性的肝脏损害,早期以肝细胞及细胞器的肿胀、胞浆疏松、脂肪变性为主,中、晚期以肝细胞小灶性坏死及纤维增生为主;生化免疫及分子毒理学研究发现:燃煤砷污染能引起人体肝肾功能异常及免疫功能抑制;可引起患者体内氧化及抗氧化系统平衡紊乱,诱发脂质过氧化反应;尚可导致人体DNA和染色体损伤以及人体皮肤组织p53、p16、p21、cyclinD1、增殖细胞核抗原(PCNA)的异常表达,抑制细胞凋亡和促进细胞增殖;燃煤砷污



张爱华 教授

染诱发人类p53基因突变均为G:C→A:T的转换,分别位于密码子143、146及151,可诱发p16基因Sma I甲基化。砷致机体遗传损害、氧化损伤、癌基因及抑癌基因的异常等在慢性砷中毒的发生发展过程中共同起作用^[3-8]。

值得注意的是,研究中发现按现行地方性砷中毒诊断标准(WS/TS211-2001)诊断及临床常规检查无异常的病区非病人,

在多项实验室检测指标中均出现了异常,如细胞及分子遗传学改变、氧化损伤、肝肾损伤等,病区非病人的这些生化改变及细胞、分子水平变化明确显示了砷的早期损害。提示重视对病区非病人施以相应的监测和防治措施阻止或控制病变的发生发展具有重要实际意义。

3. 综合防治对策

燃煤型砷中毒流行因素明确,病情清楚,病区范围局限,采取综合防治措施控制其流行是可能的。禁绝采挖和燃用高砷煤是根除新发病人的关键,改灶及完善排烟措施等可降低室内污染,但这种将室内污染搬至室外的二次污染不容忽视;对癌前病变和局限性皮肤癌施行外科手术其预后通常较好;采用银杏叶片等进行驱砷降毒治疗有较好缓解病情、改善症状的作用^[9];选择针对性敏感指标早期发现病人、密切动态观察其病情(尤其是肝损害及皮肤癌前病变)的发生发展,同时采取及时而合理的处理,有利于将疾病控制在早期阶段。

为进一步揭示砷中毒成因、中毒机制和寻找早期诊断及有效的治疗方法,开展国际合作、环境、基础、临床以及药学等多学科合作研究非常必要;建立健全初级卫生保健系统和砷的常规检测技术以及医疗监测是一个基本的应实施的项目;发展经济可以改变贫穷落后这一基本病因的状况;开展健康教育,增强居民环境保护及卫生意识是使根除这种疾病的措施得以成功的保证。

二、展望

中国政府已将地方性砷中毒列为21世纪重点防治疾病,2004年投入了较多经费用于其防治,充分展示了党和政府对该问题的重视,地方病的科研工作者们也更多精力投入到对本病的研究,呈现前所未有的大好形势,目前迫切需要解决的科学问题包括:1. 砷暴露危险度评价;2. 集成式砷中毒标志谱研究;3. 砷中毒地区出生缺陷、儿童智力水平及生长发育研究;4. 砷致癌机理研究。此外尚要高度重视砷中毒资源库的建设和利用,大力加强地方性砷中毒或砷致癌变的发生发展规律的客观研究,系统分析其内在规律,同时发展高通量、快速分析的高新技术平台,用集成式的方式从微观与宏观角度分析DNA-RNA-蛋白质-染色体-细胞-机体的综合变化,才能在地方性砷中毒或砷所致癌症的防治领域取得重大突破。

参考文献

1. 周代兴, 周运书, 周陈, 等. 燃煤型砷中毒病区居民总摄砷量与病情的相关研究. 中国地方病学杂志, 1994, 13(4):215
2. 张爱华, 黄晓欣, 蒋宛瑶, 等. 贵州省燃煤型砷中毒研究进展. 中国公共卫生, 2000, 16(8): 735-736
3. Hu CJ, Zhang AH, Huang XX. Molecular pathology of skin carcinogenesis due to arsenicalism from coal-burning. Arch Environ Health. 2003, 58(2):92-96.
4. 张爱华, 洪峰, 黄晓欣, 等. 燃煤型砷中毒患者遗传损伤及癌变机理. 中国地方病学杂志, 2003, 22(1):12-15
5. 黄晓欣, 张爱华, 杨大平, 等. 燃煤型砷中毒患者临床特征、多系统损害及其意义. 中国地方病学杂志, 2002, 21(6):490-493
6. 洪峰, 张爱华, 黄晓欣. 燃煤型砷中毒皮肤病变中细胞凋亡的作用. 中华预防医学杂志, 2002, 36(4):257
7. 张爱华, 李健, 潘雪莉, 等. 砷中毒患者皮肤组织中DNA修复基因的表达变化. 中国地方病学杂志, 2005, 24(2):121-123
8. 潘雪莉, 张爱华, 黄晓欣, 等. p16基因突变及甲基化在砷致癌中的作用. 中国地方病学杂志, 2005, 24(2):127-129
9. 何云, 张爱华, 杨大平, 等. 银杏叶片治疗燃煤型砷中毒慢性肝损害的作用及其机制研究. 中国地方病学杂志, 2005, 24(2):210-213

作者简介

张爱华, 教授, 博士生导师, 贵阳医学院公共卫生学院院长。从事毒理学和地方病学科研工作27年, 主要研究方向为地方性砷中毒和分子毒理学。兼任中国卫生部地方病专家咨询委员会委员、中国毒理学会理事、中国环境诱变剂学会理事、中华医学会地方病学会委员等。近年主持国家自然科学基金、卫生部、教育部及贵州省基金和国际合作项目13项; 获首届中华医学科技二等奖1项, 贵州省政府科技进步二等奖1项、三等奖2项, 军队科技进步三等奖2项以及获全国地方病防治先进个人奖。曾先后赴美国、法国、泰国学习、访问和交流。在国内外期刊发表学术论文100余篇。E-mail: aihuag@yaho.com.cn

进退维谷： 哥伦比亚研究小组的 深井计划

德国有一个谚语, *verschlimmbesserung*, 指的是良好的解决问题的意愿, 却最终使事情变得更糟糕或产生新问题。过去想要改善孟加拉国饮用水供应的种种努力就是一个典型的例子。30年前, 在这个备受贫困困扰的国家, 人们的饮用水主要来源于地表水, 它常常受到粪便病原体的污染, 导致痢疾、霍乱、伤寒和其它致命疾病的发生。1971年美国儿童基金组织倡议在恒河三角洲(Ganges Delta)淤积层内打手压井取水。作为一项值得赞赏的公共卫生策略, 该措施迅速降低了整个孟加拉国介水微生物疾病的发生。但是在上世纪90年代中期, 当地医生发现砷中毒和其它砷相关疾病的发生率急剧上升——这种趋势与饮水中富含天然非金属砷有关。

目前哥伦比亚大学的科学家设计出一个办法, 他们认为这可以作为解决孟加拉国砷危机整套计划的一部分。由Lamont-Doherty地球观测站资深研究员Alexander van Geen、流行病学副教授Habibul Ahsan和Mailman公共卫生学院副院长Joseph Graziano率先提出的策略是在孟加拉国受砷污染的村庄中, 打社区深井并对井水进行监测。同时他们强调根据当地需要, 对社区村民进行培训和组织以确保饮用水水源的安全。

这一策略的提出是基于现场的数据收集和哥伦比亚大学受美国环境卫生科学研究院资助的Superfund基础研究项目的周密调查, Graziano任这个项目的主任。该项目于2000年开展, 其目的是研究砷和铅的生物利用度、健康效应和地球化学。到目前为止, 该方案已包括了四个Superfund现场生物利用度和地球化学研究, 孟加拉国饮用水中砷的流行病学和地球化学研究, 以及研发降低废水和饮用水中砷含量的实用方法。

公共卫生危机

van Geen及其同事在2003年81卷第9期《世界卫生组织公告》(*Bulletin of the World Health Organization*)的文章中指出, 目前97%的孟加拉国人饮用水是来自本国内大约1000万口压把井。在孟加拉国南部的大部分地区, 及在稍微小的范围, 恒河的北部地区, 压把井通常是从10~100米处地下取水, 井水普遍受到砷污染。孟加拉国公共卫生工程部和英国

地质调查局在2001年公布的调查勾勒出不同 *upazilas* (区县下一级行政单元)受砷污染的程度图。调查者推断有3500万孟加拉国人饮水中砷浓度超过国家规定的50 μg/L的标准, 有5700万人的饮水中砷浓度超过世界卫生组织规定的10 μg/L的标准值。

在开展孟加拉国慢性砷暴露的研究调查之前, 哥伦比亚研究小组曾遭到美国和孟加拉国的伦理委员会质疑。“孟加拉国伦理委员会强烈认为, 我们不能只研究砷污染的现状, 而必须做一些事情以降低人群的砷暴露。”Graziano说, “这也反应了国家研究评估委员会的观点, 降低人群砷暴露一直都是我们重要的信条。无论研究结果如何, 如果我们不能降低人群砷暴露, 那等于我们的工作就是失败的。”

井水深挖

2000年春季, Graziano, van Geen, Ahsan和其他一些研究者在Araihazar *upazila* 开始了一项试验性研究。Araihazar *upazila* 是一个砷暴露范围较广的区域。他们利用调查问卷收集家庭用水情况、对砷危险性的认知情况和一些当地人偏爱的井水安全的补救方法。利用掌上全球定位系统(GPS)给每口井定位, 几个月后研究小组开始招募当地居民进行前瞻性队列研究, 对12000名居民进行尿砷浓度测定, 这个数字相当于地区人口数的17%。

他们发现近半数的井水砷浓度超过50 μg/L的孟加拉国标准。此外, 还发现这个地区砷的分布呈现高度的空间差异性, 很难进行预测。村与村之间安全水井的分布比例相差也非常大。但高分辨率的GPS绘图可以帮助研究小组清楚地了解不同水井间空间差异的形式。

“我们很快意识到高砷水井和低砷水井在空间分布的差异性就是我们获得的最有价值的发现,” van Geen说 “尽管砷分布的高度不均衡性会使干预活动



研究原因: Mailman公共卫生学院的Habibul Ahsan(左边穿着蓝色衬衫者), Joseph Graziano(中间左边, 着绿色衬衫者)和Paul Brandt-Rauf(中间右边, 着绿色衬衫者)与孟加拉国Araihazar村的村民会面。